

مقایسه پاسخ درمانی تک دوز و دوز دوگانه متوترکسات برای درمان

بارداری خارج از رحم

دکتر رویا فرجی*، دکتر آیدین رئوفی نیا**، فاطمه سلامت***، دکتر حلیم فهیم زاده****
دکتر سهراب آقازاده*****، محمدحسین آقازاده*****، علی آقازاده*****

چکیده:

زمینه و هدف: لانه گزینی بلاستوسیت در خارج از حفره رحم را حاملگی نابجا می نامند. یکی از روش های درمانی طبی مناسب برای بارداری نابجا، تجویز متوترکسات می باشد. متوترکسات با سه پروتکل تک دوز، دوز دوگانه و دوز چندگانه تجویز می گردد. هدف از این مطالعه مقایسه پاسخ درمانی تک دوز متوترکسات با دوز دوگانه آن می باشد.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی زنان ۵۰-۱۵ ساله با بارداری نابجا صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان مبتلا به حاملگی نابجای لوله ای بود که توده آدنکسال آنها حداکثر ۴ سانتی متر و کمتر بوده و سطح β -hCG تیتراژ زیر ۱۵۰۰۰ داشتند. بیماران به صورت تصادفی ساده در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با تک دوز متوترکسات و گروه دوم تحت درمان با دوز دوگانه قرار گرفت. سطح تیتراژ β -hCG در فواصل تعیین شده و میزان موفقیت، طول دوره درمان و عوارض جانبی متوترکسات در افراد ثبت گردید و در نهایت تغییرات سطح β -hCG در مقاطع زمانی مورد مطالعه بین دو گروه با مقایسه میانگین ها به صورت تکراری (Repeated Measurement Test) مقایسه شد.

یافته ها: بین دو گروه از نظر میانگین سنی، شاخص توده بدنی، پاریتی، سابقه سقط خودبخودی، بارداری خارج از رحم، القای تخمک گذاری، IVF، شکایت اولیه، میانگین سن بارداری و میانگین قطر توده نابجا تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. ولی بین میانگین سطح تیتراژ β -hCG اولیه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ($P=0/005$). در نهایت مشخص شد که اختلاف آماری معنی داری بین میزان موفقیت درمان در دو گروه وجود ندارد ($P=0/222$) و بین میانگین روزهای پیگیری موارد موفق درمان در دو گروه نیز تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P=0/220$). توزیع فراوانی انواع عوارض جانبی در موارد موفق درمان نیز در دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت (درد شکم $P=0/313$ ، علائم روده ای - معده ای $P=0/803$ ، موکوزیت دهان $P=0/269$ ، ریزش مو $P=0/357$ ، افزایش آنزیم های کبدی $P=0/238$).

نتیجه گیری: در درمان بارداری خارج از رحم، دوز دوگانه متوترکسات در بیماران با تیتراژ اولیه بالاتر β -hCG، کارآیی و ایمنی برابری با تک دوز متوترکسات در بیماران با تیتراژ اولیه پایین تر β -hCG دارد. بنابراین در بیماران با تیتراژ بالاتر β -hCG دوز دوگانه و در بیماران با تیتراژ پایین تر β -hCG، تک دوز پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: متوترکسات، بارداری خارج از رحم، تک دوز، دوز دوگانه

نویسنده پاسخگو: دکتر آیدین رئوفی نیا

تلفن: ۰۱۳۳۳۳۶۹۲۲۴

E-mail: h_fertility@gums.ac.ir

* استاد گروه جراحی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان آموزشی درمانی الزهراء

** دستیار گروه جراحی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان آموزشی درمانی الزهراء

*** کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**** جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان پورسینا

***** جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان ولایت

***** دانشجوی پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۰۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۸/۰۴

زمینه و هدف

بلاستوسیت به طور طبیعی در پوشش آندومتری حفره رحم لانه گزینی می‌کند. اگر لانه گزینی در هر جای دیگری بجز این محل صورت گیرد، این حالت را حاملگی نابجا می‌نامند.^۱ دو درصد تمام حاملگی‌های سه ماهه اول در ایالات متحده از نوع نابجا هستند و این موارد عامل ۶ درصد تمام مرگ‌های مرتبط با حاملگی محسوب می‌شوند.^۲ تخمین دقیق میزان بروز واقعی حاملگی نابجا دشوار است، اما تازه‌ترین برآورد مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، میزان ۲ درصد حاملگی‌ها را نابجا گزارش کرده است. داده‌های مربوط به تغییرات دموگرافیک نیز نشان می‌دهند که بالاترین میزان حاملگی نابجا، با ۲۷/۲ مورد در هر ۱۰۰۰ حاملگی، مربوط به زنان ۳۵-۴۴ ساله بوده است.^۳

یکی از روش‌های درمانی طبی مناسب برای بارداری نابجا، تجویز متوترکسات می‌باشد. استفاده از متوترکسات به دو صورت استفاده از پروتکل تک دوز است که شامل تجویز یک بار متوترکسات با دوز 50 mg/m^2 و پروتکل دوز چندگانه می‌باشد که شامل تجویز متوترکسات با دوز 1 mg/kg و لکوورین در روزهای متناوب است.^۴ اگرچه اندک مطالعات انجام شده میزان‌های موفقیت برابری را بین دو پروتکل بالا نشان دادند.^۶ میزان‌های موفقیت گزارش شده از ۶۴ تا ۹۵ درصد بسیار متغیر است.^۵ در سال ۲۰۰۷ برای نخستین بار پروتکل دوز دوگانه با هدف کم کردن تعداد تزریق‌ها، بدون تجویز لکوورین توسط Barnhart و همکارانش مطرح گردید.^۹ پس از آن مطالعات اندکی در رابطه با مقایسه درمان تک دوز و دوز دوگانه متوترکسات انجام گرفت که نتایج متفاوتی را در بر داشتند.^{۱۱} با توجه به این موضوع و اینکه انتظار می‌رود روش دوز دوگانه در بیماران مبتلا به بارداری نابجا با تیتراژ اولیه بالاتر $\beta\text{-hCG}$ موفقیت بیشتر داشته باشد و منجر به دوره پیگیری کوتاه‌تر شود، لازم دانستیم که طی یک مطالعه رژیم تک دوز و دوز دوگانه متوترکسات را در درمان بیماران مبتلا به بارداری خارج از رحم مورد مقایسه قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی زنان با بارداری نابجای مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا(س) رشت، انجام گرفت. در مجموع ۱۴۶ بیمار از اردیبهشت ۱۳۹۲ تا شهریور ۱۳۹۳ در دو گروه ۷۳ نفره وارد

مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان مبتلا به بارداری نابجا لوله‌ای در فاصله سنی ۵۰-۱۵ سال بود که توده آدنکسال آنها حداکثر ۴ سانتی‌متر و کمتر بوده و سطح تیتراژ $\beta\text{-hCG}$ زیر ۱۵۰۰۰ داشتند. همچنین همودینامیک پایدار (فشار خون بالای $90/60 \text{ mmHg}$ و عدم وجود تاکی کاردی به صورت ضربان قلب کمتر از ۱۰۰ بار در دقیقه)، عدم وجود ضربان قلب جنین در ساک حاملگی و رضایت برای انجام درمان با متوترکسات و پیگیری از دیگر شرایط ورود به مطالعه بود. معیارهای عدم ورود نیز شامل این موارد بود: بارداری نابجا غیر آدنکسی، شک بالینی به پارگی، مایع آزاد در بن بست دوگلاس در سونوگرافی ترانس واژینال و تست‌های آزمایشگاهی که نشان‌دهنده عوارض زینبار متوترکسات روی عملکرد ارگان‌هاست (شامل شمارش پلاکت زیر $120,000$ ، کراتینین بالاتر از $1/2$ و AST بیشتر از ۲ برابر محدوده نرمال). تشخیص بارداری نابجا لوله‌ای به وسیله روش‌های غیر لاپاراسکوپییک توسط علایم بالینی و سونوگرافی ترانس واژینال و سطح تیتراژ $\beta\text{-hCG}$ داده شد. بعد از تعیین تیتراژ $\beta\text{-hCG}$ پایه و انجام تست‌های عملکرد کبد و کلیه و شمارش کامل خون، ۱۴۶ بیمار بعد از انجام مشاوره و رضایت آگاهانه و کتبی به پروتکل‌های درمان و شرکت در مطالعه، تحت سونوگرافی ترانس واژینال قرار گرفتند. افراد به روش تصادفی ساده به دو گروه درمانی مساوی ۷۳ نفره تقسیم شدند. بیمار و شخص ارزیابی کننده اطلاعات بیمار از گروه‌های مورد مطالعه مطلع نبودند. گروه I رژیم دوز دوگانه غیر تکرار شونده متوترکسات، متوترکسات را به میزان 50 mg/m^2 به صورت داخل عضلانی در روزهای ۰ و ۴ دریافت کردند. گروه II رژیم تک دوز متوترکسات، متوترکسات را به میزان 50 mg/m^2 به صورت داخل عضلانی در روز ۰ دریافت کردند. کلیه شرکت‌کنندگان طی هفته اول درمان در بیمارستان بستری بودند، سپس به طور سرپایی پیگیری شدند. پیگیری سرپایی به صورت مراجعه هفتگی بیماران به بخش یک بیمارستان و بررسی تیتراژ $\beta\text{-hCG}$ هفتگی بیمار و عوارض جانبی بود. نتایج مورد ارزیابی شامل میزان موفقیت، طول دوره درمان و عوارض جانبی متوترکسات بود. برای هر دو گروه موفقیت به صورت افت ۱۵ درصد یا بیشتر در سطح تیتراژ $\beta\text{-hCG}$ سرم بین روز ۴ و روز ۷ و ادامه افت آن تا سطح کمتر از 10 mIU/mL در عرض ۶ هفته بدون مداخله جراحی یا تکرار دوزاژ تعریف شد.

میانگین سن بارداری و همچنین بزرگترین قطر توده نابجا نیز در دو گروه بررسی گردید که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

در این مطالعه میانگین سطح تیترآژ β -hCG اولیه در گروه زنان تحت درمان با دوز منفرد متوترکسات برابر $1414 \pm 1012/1$ mIU/ml و در گروه تحت درمان با دوز دوگانه متوترکسات برابر $2802 \pm 1963/9$ mIU/ml بود که مشخص گردید تفاوت آماری معنی‌داری بین این اعداد دیده می‌شود ($P=0/005$).

در بررسی نتیجه درمان مشخص گردید که ۴۹ نفر (۶۷/۱٪) از زنان در گروه تحت درمان با دوز منفرد متوترکسات و ۵۱ نفر (۶۹/۹٪) از زنان در گروه تحت درمان با دوز دوگانه متوترکسات پاسخ موفق به درمان نشان دادند که اختلاف آماری معنی‌داری بین میزان موفقیت درمان در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ($P=0/722$) (نمودار ۱).

از نظر میانگین روزهای پیگیری در موارد موفق درمان، بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

عوارض دیده شده در بیماران شرکت کننده در این مطالعه شامل درد شکم، علائم روده‌ای - معده‌ای، موکوزیت دهان، ریزش مو و افزایش آنزیم‌های کبدی بوده است که بروز آنها در بیماران با درمان موفق در دو گروه از نظر آماری تفاوتی نداشت (جدول ۲).

از نظر مقایسه سطح تیترآژ β -hCG در مقاطع زمانی مورد مطالعه در بین بیماران با درمان موفقیت‌آمیز، در روزهای اول، چهارم، هفتم و هفته دوم در دو گروه به طور معنی‌داری تفاوت آماری وجود داشت، به این ترتیب که این میزان در روز اول در بیماران با دوز دوگانه بیشتر بوده است و افت واضحی را در میزان تیترآژ β -hCG این گروه نسبت به گروه تک دوز تا هفته سوم مشاهده می‌کنیم (نمودار ۲).

با استفاده از General Linear Model و Repeated Measurement سیر تغییرات سطح تیترآژ β -HCG در مقاطع زمانی مورد مطالعه در دو گروه زنان مراجعه‌کننده برای درمان بارداری خارج از رحم با دوزهای منفرد و دوگانه متوترکسات که درمان موفقیت‌آمیز داشتند، مورد مقایسه قرار گرفتند ($P=0/01$) (نمودار ۲).

موارد شکست درمان در هر دو گروه عبارت بودند از بیمارانی که سطح تیترآژ β -hCG آنها در روز ۷ افزایش پیدا می‌کرد یا کمتر از ۱۵ درصد کاهش پیدا می‌کرد یا سطوح بالای تیترآژ β -hCG به مدت بیش از ۶ هفته داشتند و آنهایی که نیاز به جراحی اورژانس یا الکتیو طی دوره درمان و پیگیری پیدا می‌کردند.

بیماران در اولین هفته مراجعه سرپایی خود همراه با تیترآژ β -hCG، آزمایش شمارش گلبول‌های خون و تست عملکرد کبدی را نیز به همراه آوردند و از لحاظ لکوپنی ($WBC < 4000/cm^3$) و ترومبوسیتوپنی ($Plt < 120000/cm^3$) و افزایش آنزیم‌های کبدی (وقتی که حداقل ۲ برابر حالت نرمال باشد) بررسی شدند و در خصوص سایر عوارض جانبی نظیر درد شکم (در ناحیه اپیگاستر)، علائم روده‌ای - معده‌ای، موکوزیت دهان و ریزش مو تحت بررسی شفاهی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل نهایی داده‌های بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS صورت گرفت. جهت گزارش از جداول فراوانی و درصد میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی دو گروه از آزمون Independent-t-test و جهت مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون کای دو و تست دقیق فیشر استفاده گردید. جهت مقایسه سیر تغییرات مقادیر β -hCG در دو گروه نیز از Repeated Measurement Test استفاده شد. مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مجموع ۱۴۶ بیمار در دو گروه ۷۳ نفره وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران در گروه تحت درمان با تک دوز متوترکسات برابر $29/0 \pm 5/7$ سال و در گروه زنان تحت درمان با دوز دوگانه متوترکسات برابر $30/3 \pm 5/6$ سال بود که بین دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت ($P=0/170$). بیماران در دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، پاریتی، سابقه سقط خود به خودی، سابقه بارداری خارج از رحم، سابقه القای تخمک‌گذاری، سابقه IVF و اولین شکایت زمان مراجعه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. اطلاعات افراد در دو گروه در جدول ۱ آورده شده است.

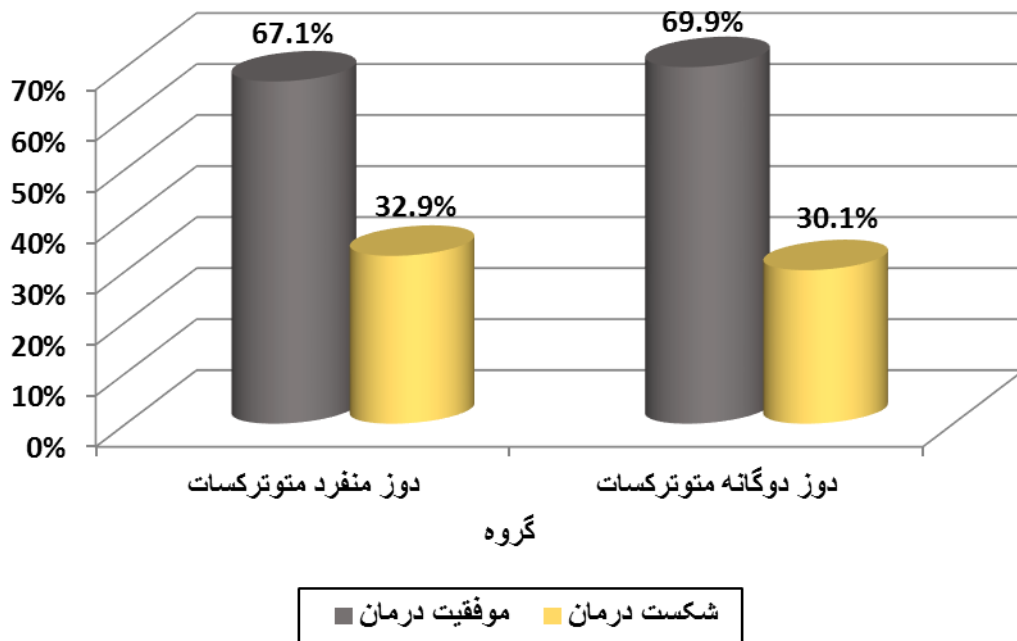
جدول ۱ - مقایسه متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد مطالعه

مقدار احتمال	دوز دوگانه متوتروکسات		دوز منفرد متوتروکسات		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۱۷۰	۳۰/۳ ± ۵/۶	۳	۲۹/۰ ± ۵/۷	۶	سن (سال)
۰/۰۵۳	۲۷/۶۹ ± ۵/۷۱	۶	۲۶/۱۳ ± ۳/۸	۵	شاخص توده بدنی
					پاریتی
	۳۸ (%۵۲/۱)		۴۰ (%۵۴/۸)		صفر
۰/۸۵۶	۲۹ (%۳۹/۷)		۲۵ (%۳۴/۳)		یک
	۵ (%۶/۸)		۶ (%۸/۲)		دو
	۱ (%۱/۴)		۲ (%۲/۷)		سه و بیشتر
۰/۰۸۷	۲۳ (%۳۱/۵)		۱۴ (%۱۹/۲)		داشتن سابقه سقط خود به خودی
۰/۵۴۷	۵ (%۶/۸)		۷ (%۹/۶)		داشتن سابقه بارداری خارج از رحم
۰/۷۱۱	۱۹ (%۲۶)		۲۱ (%۲۸/۸)		داشتن سابقه القای تخمک گذاری
۰/۲۴۵	۵ (%۶/۸)		۲ (%۲/۷)		داشتن سابقه IVF
					اولین شکایت زمان مراجعه
۰/۷۳۷	۲۹ (%۳۹/۷)		۳۱ (%۴۲/۵)		درد لگنی
۰/۷۳۴	۴۶ (%۶۳)		۴۴ (%۶۰/۳)		خونریزی واژینال
۰/۳۴۵	۶/۳۲ ± ۱/۴۸		۷/۴۹ ± ۱/۴۹		میانگین سن بارداری (هفته)
۰/۷۷۲	۲/۸۳ ± ۰/۸۳		۳/۲۸ ± ۴/۴۲		میانگین بزرگترین قطر توده نایجا (cm)
۰/۲۲۰	۲۳/۱ ± ۹/۰۱		۲۱/۰۸ ± ۱۱/۴		میانگین روزهای پیگیری موارد موفق درمان از زمان شروع

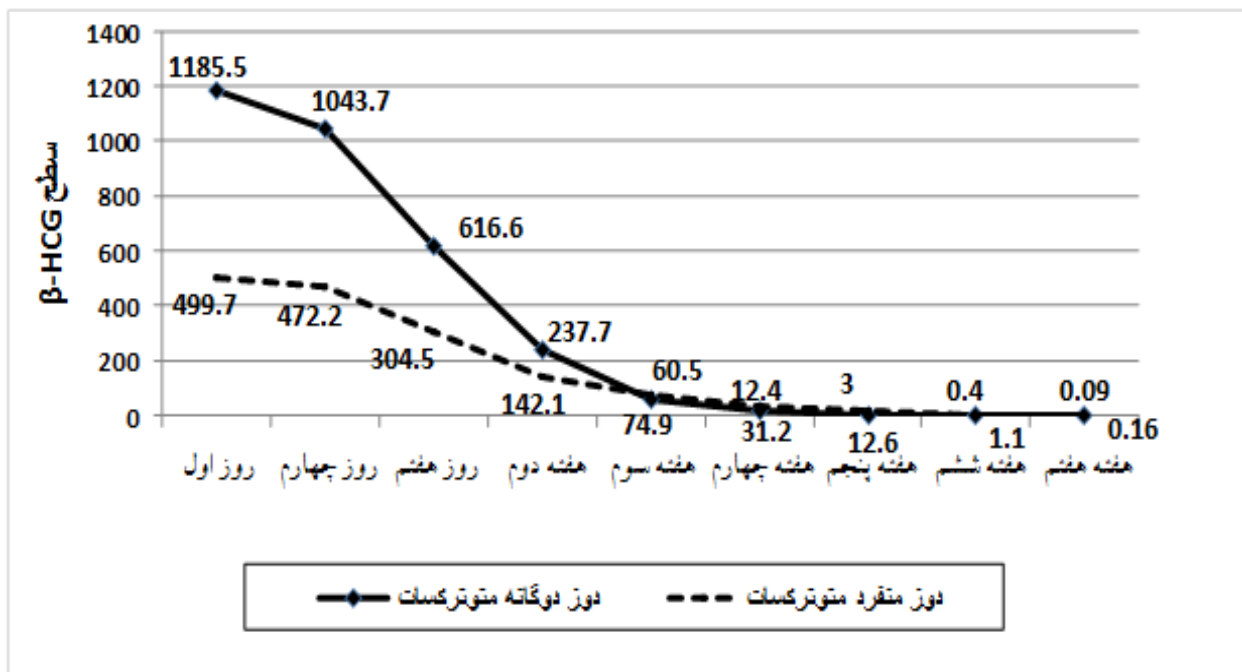
جدول ۲ - شیوع عوارض در بیماران با موفقیت درمان در دو گروه مورد مطالعه

مقدار احتمال	دوز دوگانه متوتروکسات		دوز منفرد متوتروکسات		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۳۱۳	۵/۹	۳	۱۲/۲	۶	درد شکم
۰/۸۰۳	۱۱/۸	۶	۱۰/۲	۵	علائم روده‌ای - معده‌ای
۰/۲۶۹	۱۱/۸	۶	۴/۱	۲	موکوزیت دهان
۰/۳۵۷	۲	۱	۶/۱	۳	ریزش مو
۰/۲۳۸	۰	۰	۴/۱	۲	افزایش آنزیم‌های کبدی

* در همه موارد جدول فوق از آزمون دقیق فیشر استفاده گردید.



نمودار ۱- توزیع فراوانی نتیجه درمان در دو گروه زنان مراجعه کننده برای درمان بارداری خارج از رحم



نمودار ۲- مقایسه سیر تغییرات سطح تیترائز β-hCG در مقاطع زمانی مورد مطالعه در دو گروه زنان مراجعه کننده برای درمان بارداری خارج از رحم با دوزهای منفرد و دوگانه متوترکسات که درمان موفقیت آمیز داشتند (P=0.01).

بحث

به طور متداول تا حدود ۲ درصد کل بارداری‌ها، نابجا هستند.^{۳-۱} بروز سالیانه بارداری خارج از رحم طی ۳۰ سال گذشته افزایش یافته است.^{۱۲} این افزایش ممکن است نشان‌دهنده افزایش شناسایی و تشخیص در اثر کاربرد فن‌آوری حساستر سونوگرافی، افزایش بیماری‌های آمیزشی و فن‌آوری کمک باروری بوده باشد.^۲

متوترکسات نوعی آنتاگونیست اسیدفولیک است که آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز را غیر فعال ساخته و بدین ترتیب سبب خالی شدن ذخایر قابل دسترسی تراهایدروفولات می‌شود، تراهایدروفولات از کوفاکتورهای ضروری در سنتز DNA و RNA در هنگام تکثیر سلولی است.^{۱۳،۱۴} بافت‌هایی که به سرعت تکثیر می‌یابند (مانند تروفوبلاست‌ها) به شدت نسبت به اثرات متوترکسات آسیب پذیر هستند.^{۱۴} نشان داده شده که درمان طبی با متوترکسات مقرون به صرفه‌تر از درمان جراحی^{۱۵،۱۶} با نتایج مشابه از نظر موفقیت درمان، حفظ لوله و نتایج بهتر باروری در آینده است.^{۱۷،۱۸} پروتکل‌های مختلفی برای تجویز متوترکسات مورد استفاده قرار می‌گیرد که شامل رژیم تک دوز، رژیم دوز دوگانه و رژیم دوزهای متعدد یکی در میان متوترکسات و اسید فولیک می‌باشند. از این میان پروتکل دوز دوگانه جدیدترین روش می‌باشد که برای نخستین بار در سال ۲۰۰۷ مطرح گردید.^{۱۹،۲۰} طی سال‌های اخیر مطالعات اندکی در خصوص پروتکل جدید دوز دوگانه و مقایسه آن با تک دوز انجام شده و نتایج متفاوتی نیز طی این مطالعات اندک گزارش شده است. یک مطالعه در سال ۲۰۱۲ توسط حامد و همکارانش در عربستان انجام شده^{۱۱} و مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۳ توسط گانگوردوک در ترکیه به انجام رسیده است.^{۱۰} در نتیجه طی مطالعه حال حاضر، ما به مقایسه پاسخ درمانی تک دوز و دوز دوگانه متوترکسات برای درمان بارداری خارج از رحم پرداختیم.

در این مطالعه بیماران شرکت‌کننده در رده سنی ۵۰-۱۵ سال قرار داشتند و تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سنی دو گروه تحت درمان با تک دوز و دوز دوگانه متوترکسات دیده نشد ($P=0/17$) که از این نظر مطالعه ما مشابه سایر مطالعات انجام شده بود.^{۱۱} همچنین دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه حاضر مانند سایر مطالعات از نظر پاریتی تفاوت آماری نداشتند ($P=0/85$) و قسمت اعظم شرکت‌کنندگان نولی‌پار بودند. در مطالعه حامد در

عربستان،^{۱۱} میانگین سنی زنان پایین‌تر از مطالعه ما (۲۵/۴ سال در گروه تک دوز و ۲۳/۱ سال در گروه دوز دوگانه) و پاریتی بیماران بالاتر بود (۲۱/۸٪ پاریتی بالای دو در گروه تک دوز و ۲۴٪ در گروه دوز دوگانه). این تفاوت با پایین‌تر بودن سن ازدواج و سن شروع بارداری در کشور عربستان و همچنین بالا بودن سن ازدواج و اقدام دیرتر نسبت به بارداری بعد از ازدواج و بالاتر رفتن احتمال عفونت‌های منتقله از راه جنسی و به همین نسبت بالا رفتن احتمال ناباروری در بین زنان ایران، قابل توجیه است.

به همین ترتیب، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر سابقه سقط خودبخودی، بارداری نابجا، القای تخمک‌گذاری و IVF بین دو گروه مورد مطالعه ما مشاهده نشد (به ترتیب $P=0/087$ ، $P=0/547$ ، $P=0/711$ و $P=0/245$) که از این لحاظ نیز مشابه به مطالعات گانگوردوک و حامد می‌باشد.^{۱۰،۱۱} ولی بالاتر بودن سابقه القای تخمک‌گذاری در مطالعه ما (۲۸/۸٪ زنان در گروه تک دوز و ۲۶٪ در گروه دوز دوگانه) در مقایسه با مطالعه عربستان^{۱۱} که به ترتیب ۱۲/۸٪ و ۱۵٪ بود، از بالاتر بودن سن ازدواج زنان ما و در نتیجه بالاتر بودن احتمال اختلال تخمک‌گذاری و نازایی در زنان مورد مطالعه ما خبر می‌دهد.

از طرف دیگر تفاوت آماری معنی‌داری بین وجود خونریزی واژینال و همچنین درد لگن به عنوان اولین شکایت در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه مشاهده نشد (به ترتیب $P=0/734$ و $P=0/737$)، که از این نظر نیز همانند مطالعه حامد است،^{۱۱} اما در کل قسمت اعظمی از زنان مورد مطالعه ما از خونریزی واژینال و درد لگن به عنوان اولین علامت بیماری خود شاکی بودند، طوری که ۶۰/۳ درصد زنان در گروه تک دوز و ۶۳ درصد زنان در گروه دوز دوگانه از خونریزی واژینال و به همین ترتیب ۴۲/۵ درصد و ۳۹/۷ درصد از درد لگن به عنوان اولین شکایت خود یاد کردند درحالی‌که در مطالعات قبلی این ارقام بسیار پایین بود و این می‌تواند از تفاوت نژادی و فرهنگی افراد در بروز علائم بیماری و یا از بسیاری عوامل محیطی و درونی دیگر مانند تفاوت در آستانه درد تأثیر بگیرد.

در مقایسه میانگین سطح تیترآز β -hCG اولیه بین دو گروه تک دوز و دوز دوگانه مطالعه ما که به ترتیب ۱۰۱۲ mIU/mL و ۱۹۶۴ mIU/mL بود، تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($P=0/005$)، درحالی‌که در مطالعات حامد، گانگوردوک و Liposcomb این تفاوت معنی‌دار نبوده

است.^{۱۰،۱۱} این یافته علیرغم تصادفی بودن مطالعه اتفاق افتاد، ولی چون طیف وسیعی از تیتراژ β -hCG تا تیتراژ 15000 mIU/mL می‌توانستند وارد مطالعه ما شوند، این میزان تفاوت از 1012 mIU/mL تا 1964 mIU/mL به لحاظ بالینی چشمگیر به نظر نمی‌رسد.

در بررسی میزان موفقیت درمان در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه که به ترتیب $67/1\%$ و $69/9\%$ بود، اختلاف آماری معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد ($P = 0/722$) و موفقیت درمان در دو گروه برابر بود که مطالعات قبلی هم به همین نتیجه رسیده بودند.^{۱۰} حال، در مقایسه میانگین تیتراژ اولیه β -hCG موارد موفق در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه که به ترتیب $499/7$ و 1185 بود با توجه به بالاتر بودن تیتراژ اولیه β -hCG در موارد موفق گروه دوز دوگانه نسبت به موارد موفق گروه تک دوز به نظر می‌رسد گروه دوز دوگانه موفق‌تر عمل کرده است، زیرا اثر درمانی برابری را در سطح تیتراژ β -hCG بالاتر نشان داده است.

نکته دیگری که لازم است اشاره نماییم این است که میزان موفقیت درمان در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه مطالعه ما به ترتیب $67/1\%$ و $69/9\%$ بود، درحالی که این میزان نسبت به مطالعات قبلی پایین‌تر به نظر می‌رسد (به ترتیب 87% و $90/2\%$ در مطالعه گانگوردوک و $82/1\%$ و $88/6\%$ در مطالعه حامد).^{۱۰} در مطالعه گانگوردوک تعریف موفقیت درمان با مطالعه ما فرق داشت، به این ترتیب که در آنجا موفقیت یعنی بیماری که در نهایت بدون جراحی درمان پیدا کرده بود و تکرار دوز متوترکسات در هر دو گروه تک دوز و دوز دوگانه جزء شکست درمان محسوب نشده بود، درحالی‌که در مطالعه ما هرگونه نیاز به تکرار دوز بعدی به معنی شکست درمان بود. در مطالعه حامد میزان‌های بالاتر موفقیت ممکن است به این دلیل باشد که تعداد اندکی از بیماران با شکایت اولیه درد لگن و خونریزی واژینال مراجعه کرده بودند، درحالی که در مطالعه ما درصد بسیار بیشتری از زنان با شکایت اولیه درد لگن و خونریزی واژینال مراجعه کردند و بر اساس نتیجه‌ای که از مطالعه قدیمی‌تر^{۱۹} بدست آمده بود، ریسک بالایی از شکست درمان در بیمارانی که با خونریزی واژینال یا درد لگن مراجعه می‌کنند، دیده می‌شود و بنا به مطالعه Bixby میزان‌های موفقیت درمان با متوترکسات می‌تواند از $64-95\%$ بسیار متغیر باشد^۸ و میزان‌های موفقیت هر دو گروه ما نیز کاملاً در همین محدوده قرار دارد.

از طرف دیگر در مطالعه‌ای که Barnhart و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام دادند و طی آن اولین بار رژیم دوز دوگانه مطرح شد،^۹ محققان درصد موفقیت 76% را بعد از دو دوز اول و 87% را بعد از تکرار دوز دوگانه گزارش کرده بودند و درصد موفقیت 76% در مرحله اول دوز دوگانه به رقم ما ($69/9\%$) نزدیک‌تر است، چرا که طبق مطالعه ما هر گونه تکرار دوز یعنی شکست درمان.

در مطالعه ما، مقایسه میانگین روزهای پیگیری موارد موفق در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P = 0/220$)، درحالی‌که مطالعه گانگوردوک، این دو گروه را از این نظر بررسی نکرده بود.^{۱۰} در مطالعه حامد نیز طول دوره پیگیری تا سطح تیتراژ منفی β -hCG در بیمارانی که به درمان پاسخ داده بودند به طور قابل توجهی در گروه دوز دوگانه کوتاه‌تر بود،^{۱۱} که البته در مطالعه ما، بالاتر بودن میانگین سطح تیتراژ اولیه β -hCG در موارد موفق گروه دوز دوگانه نسبت به موارد موفق گروه تک دوز می‌تواند توجیه‌کننده علت آن باشد.

در مطالعات دیگر از جمله مطالعه Barnhart، فراوانی عوارض جانبی از $32-25\%$ درصد گزارش شده است^۹ و در مطالعه حامد هم فراوانی کل عوارض جانبی در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه به ترتیب 26% و 30% ^{۱۱} و در مطالعه ما به ترتیب $26/5\%$ و $23/5\%$ می‌باشد، علت بالاتر بودن عوارض در مطالعات دیگر نسبت به مطالعه کنونی ما این است که آن مطالعات عوارض را در کل بیماران شامل موارد موفق و شکست خورده سنجیده بودند، در حالی‌که مطالعه ما عوارض را فقط در موارد موفق درمان در دو گروه سنجیده است، چرا که در موارد شکست خورده ممکن بود دوز متوترکسات تکرار گردد و به تبع آن احتمال بروز عوارض بالاتر رود، ولی در هر حال در دو مطالعه قبلی که آنها هم تک دوز متوترکسات را با دوز دوگانه آن مقایسه کرده بودند، همانند مطالعه ما نتیجه بررسی از نظر فراوانی عوارض جانبی در هر دو گروه برابر است.^{۱۰،۱۱}

شایعترین عارضه جانبی در مطالعه حامد، درد لگن بود که ناشی از اثر متوترکسات بر روی توده بارداری نابجا بوده است،^{۱۱} ولی در مطالعه ما شایعترین عارضه جانبی علائم روده‌ای - معده‌ای مانند تهوع بود که از این نظر نتیجه ما مشابه کتاب Berek & Novak است که شایعترین عارضه متوترکسات را علائم گوارشی مانند تهوع و استفراغ عنوان کرده است.^۳ درد شکم ناحیه اپیگاستر در نتیجه گاستریت

بوده است، اما با کنترل تیتراژ اولیه β -hCG، این روند کاملاً یکسان و در طول بررسی از روز اول تا هفته هفتم به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. نتیجه اینکه، پروتکل دوز دوگانه در بیماران مبتلا به بارداری نابجا با تیتراژ اولیه بالاتر β -hCG می‌تواند اثر درمانی برابری با پروتکل دوز منفرد در بیماران مبتلا به بارداری نابجا با تیتراژ اولیه پایین‌تر β -hCG داشته باشد، هرچند در این شرایط، از نظر طول دوره پیگیری تفاوتی با هم نمی‌کنند ($P=0/220$).

نتیجه‌گیری

از طرف دیگر، اینکه از نظر فراوانی عوارض جانبی نیز در دو گروه دوز دوگانه و دوز منفرد تفاوتی دیده نشد ($P=0/72$)، کارآیی و ایمن بودن این پروتکل را نشان می‌دهد، هرچند برای تأیید قطعی‌تر آن، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و در جمعیت‌های دیگر لازم است انجام گردد. به این ترتیب امید می‌رود که در بیماران مبتلا به بارداری نابجا با تیتراژ اولیه بالاتر β -hCG با استفاده از دوز دوگانه متوترکسات موفقیت قابل توجهی به دست آید. در عین حال پیشنهاد می‌شود که در بیماران بارداری نابجا با تیتراژ اولیه پایین‌تر β -hCG از روش قبلی یعنی تک دوز متوترکسات استفاده گردد.

ناشی از متوترکسات نیز در بیماران بررسی شد و مقام دوم را در بین عوارض جانبی داشت. البته بیماران ممکن است از نظر سابقه قبلی گاستریت با هم متفاوت باشند که خود می‌تواند در نتیجه سنجش ما تأثیرگذار باشد.

در مطالعات قدیمی‌تر (Barnhart و Guvenday) که دو گروه تک دوز را با دوز چندگانه مقایسه کرده بودند، فراوانی عوارض جانبی در گروه دوز چندگانه بیشتر بود که بدیهی است به دلیل تعداد دوزهای متوترکسات می‌باشد.^{۲۰}

تکرار دوزهای درمانی مستلزم درمان طولانی‌تر، دوره پیگیری و عوارض جانبی بیشتر و همکاری پایین‌تر بیماران است که این خود از مضرات درمان مولتی دوز محسوب می‌شود. در مقام مقایسه با تک دوز، پروتکل دوز دوگانه این فایده را دارد که به علت نزدیک بودن زمان تجویز دوز دوم به دوز اول نتیجه بهتری روی اثر درمان بر روی بیماران با سطح بالای سلول‌های تروفوبلاستیک داشته باشد.^{۱۱} این مطلب در مطالعه ما به این صورت مصداق می‌یافت که درمان دوز دوگانه در سطوح بالاتر تیتراژ β -hCG موثر واقع شد.

اگر چه بررسی مقایسه‌ای روند تغییرات تیتراژ β -hCG در دو گروه تک دوز و دوز دوگانه از لحاظ آماری معنی‌دار

Abstract:**Comparison of the Therapeutic Response of Single dose and Double dose Methotrexate for the Treatment of Ectopic Pregnancy**

Faraji R. MD ^{*}, *Raofinya A. MD* ^{**}, *Salamat F.* ^{***}, *Fahimzadeh H. MD* ^{****}
Aghazadeh S. MD ^{*****}, *Aghazadeh M. H.* ^{*****}, *Aghazadeh A.* ^{*****}

(Received: 4 April 2015 Accepted: 26 Oct 2015)

Introduction & Objective: Blastocyst implantation outside the uterine cavity is called ectopic pregnancy. Methotrexate administration is an appropriate medical treatment for the ectopic pregnancy. Methotrexate is administered in three protocols: single dose, double dose and multiple dose. The aim of this study was to compare the response to treatment with a single dose and double dose of methotrexate.

Materials & Methods: This double blind clinical trial study was done on 15-50 years old women with an ectopic pregnancy. Inclusion criteria included women with tubal EP that their adnexal mass was 4cm or less and their β -hCG level was below 15.000. Patients were randomly divided into two groups. The first group was treated with a single dose of methotrexate and the second group was treated with a double dose of methotrexate. B-hCG level at determined intervals, the success rate, duration of treatment and the side effects of methotrexate was recorded and were compared for the two groups.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age, BMI, Parity, history of spontaneous abortion, ectopic pregnancy, ovulation induction, IVF, initial complaint, the average gestational age and average diameter of the ectopic mass. But there was a significant difference in the average level of initial β -hCG between the two groups ($P=0.005$). Finally, it was found that no significant differences existed between the treatment success rates between the two groups ($P=0.72$). Also, the mean follow up on the successful treatment of the two groups showed no significant difference ($P=0.22$). Frequencies of adverse events in the successful treatment of the two groups showed no significant difference (abdominal pain $P=0.31$, gastro-intestinal symptoms $P=0.8$, oral mucositis $P=0.26$, hair loss $P=0.35$, and increases in liver enzymes $P=0.23$).

Conclusions: In the treatment of ectopic pregnancy, a double dose of methotrexate in patients with higher initial β -hCG had an equal safety and efficacy with that of single-dose methotrexate in patients with lower initial β -hCG. So in patient with higher β -hCG, double dose and in patients with lower β -hCG, single dose is recommended.

Key Words: Methotrexate, Ectopic Pregnancy, Single Dose, Double Dose

* *Professor of Obstetric and Gynecology Surgery, Guilan University of Medical Sciences, Al-Zahra Hospital, Guilan, Rasht, Iran*

** *Resident of Obstetric and Gynecology Surgery, Guilan University of Medical Sciences, Al-Zahra Hospital, Guilan, Rasht, Iran*

*** *M.Sc of Epidemiology, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Rasht, Iran*

**** *General Surgeon, Guilan University of Medical Sciences, Porsina Hospital, Guilan, Rasht, Iran*

***** *General Surgeon, Guilan University of Medical Sciences, Velayat Hospital, Guilan, Rasht, Iran*

***** *Medical Student, Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

References:

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rows DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: Mc Graw-Hill Education; 2014.
- Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005 Aug 13-19; 366(9485): 583-91. PubMed PMID: 16099295.
- Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- American college of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Medical management of ectopic pregnancy. Washington (DC): American college of obstetricians and gynecologists (ACOG); 2008 Jun. 7p. (ACOG practice bulletin; no. 94).
- Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. [Treatment of tubal ectopic pregnancy by methotrexate]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2015 Mar; 44(3): 212-9. PubMed PMID: 25661494. Utilisation du methotrexate dans les GEU tubaires.
- Klauser C, May W, Johnson V, Cowan B, Hines R. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized "single dose" compared with "multi dose" trial. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 105: 64.
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005 Jun; 192(6): 1844-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 15970826.
- Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005 May; 24(5): 591-8. PubMed PMID: 15840789.
- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2007 Feb; 87(2): 250-6. PubMed PMID: 17097649.
- Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2011 May; 31(4): 330-4. PubMed PMID: 21534757.
- Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012 Jan; 116(1): 67-71. PubMed PMID: 22035883.
- Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertility and sterility*. 2002 Apr; 77(4): 761-5. PubMed PMID: 11937130.
- Calabresi P, Chabner B. Antineoplastic agents. In: Gilman A, Goodman L, Goodman A, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 8th ed. New York Macmillan; 1990. p. 1275-6.
- Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Intertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott. Williams & Wilkins; 2011.
- Berlin NI, Rall D, Mead JA, Freireich EJ, Vanscott E, Hertz R, et al. Folic Acid Antagonist. Effects on the Cell and the Patient. Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. *Annals of internal medicine*. 1963 Dec; 59: 931-56. PubMed PMID: 14082744.
- Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *The New England journal of medicine*. 1948 Jun 3; 238(23): 787-93. PubMed PMID: 18860765.
- Alexander JM, Rouse DJ, Varner E, Austin JM, Jr. Treatment of the small unruptured ectopic pregnancy: a cost analysis of methotrexate versus laparoscopy. *Obstetrics and gynecology*. 1996. Jul; 88(1): 123-7. PubMed PMID: 8684744.
- Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2000 Mar; 95(3): 407-12. PubMed PMID: 10711553.
- Buster JE, Heard MJ. Current issues in medical management of ectopic pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2000 Dec; 12(6): 525-7. PubMed PMID: 11128417.
- Fernandez H, Yves Vincent SC, Pauthier S, Audibert F, Frydman R. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Human reproduction*. 1998 Nov; 13(11): 3239-43. PubMed PMID: 9853887.
- Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertility and sterility*. 2000 Nov; 74(5): 877-80. PubMed PMID: 11056225.
- Guvenday Guven E, Dilbaz S, Dilbaz B, Aylcan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy. *Acta obstet Gynecol Scand*. 2010 Jul; 89(7): 889-95.